

資 料

医療機器の容器試験法に示される過マンガン酸カリウム還元性物質測定法の検討—モデル試験液による加熱条件の測定精度に与える影響について—

吉田 勲, 梶川正勝, 羽賀新世, 出屋敷喜宏

要 旨

プラスチック製医薬品容器の一試験項目である過マンガン酸カリウム還元性物質について、加熱条件が分析精度に与える影響を検討したところ、試験方法に示されている直火3分間の煮沸加熱による測定結果の変動係数(CV)は、空試験液については0.11%~0.18%(n=4)であり、モデル試験液については8.7%~17.3%(n=4)と多少のばらつきを示した。

加熱温度の違いにより、沸騰開始までの時間が長いほど過マンガン酸カリウム還元性物質の滴定量は高い値となった。また、加熱装置のプレート面上の容器設置場所および個々の容器によっても沸騰開始までの時間に差が認められ、加熱温度が滴定量に影響することが判明した。そこで、沸騰開始までの時間の差、加熱装置や容器の違いによる影響を受けないと推察された沸騰水浴中加熱による方法を検討したところ、加熱時間15分以上における滴定量の変動係数が0.3%以下と格段に良好な結果を得た。このことから、沸騰水浴中加熱による方法は、プラスチック製医薬品容器試験の過マンガン酸カリウム還元性物質測定に適用できる加熱方法の一つと考えられた。

キーワード：プラスチック製医薬品容器試験、過マンガン酸カリウム還元性物質、分析精度、直火加熱、沸騰水浴中加熱

1 はじめに

医薬品の容器包装や医療機器の一部には、有機化合物で構成された素材が使用されている。特に、輸液の容器やカテーテルは、プラスチック素材が大部分を占めた製品として供給されているものが多い。これらでは、素材成分の溶出があってはならないことは言うまでもない。日本薬局方に規定されている「プラスチック製医薬品容器試験法」¹⁾はこれらを確認する規格試験として示されており、そのうち、過マンガン酸カリウム還元性物質の試験項目は、カテーテルから溶出する水に可溶性有機物質の限度を規制するため、酸化剤である過マンガン酸カリウムを用いて、還元される全有機物質量を測定するものである。また、この方法は、試薬の濃度、液性、加熱方法、加熱時間等の試験条件を異にするが、種々の分野(水道水²⁾、河川水³⁾、工場排水⁴⁾、海水³⁾等)で有機物質の測定に汎用されている^{2,5)}。本研究では、カテーテルの規格試験において分析精度を確保する方策の一環として、操作上のポイントの一つである加熱条件に着目して、こ

の試験法の精度と精度に関係すると考えられる加熱装置および容器の影響について検討し、直火加熱および沸騰水浴中加熱による方法について分析精度を比較した。

2 実験方法

2.1 試薬および実験機器

試薬：モデル試験液は、日本工業規格 JIS K-0101 の試料操作の確認の方法⁶⁾に準じてグルコース・グルタミン酸混合標準液を調製した。グルコース(ナカライテスク, 特級) 150 mg およびグルタミン酸(和光純薬工業, 特級) 150 mg をとり、水に溶かして 1000 mL とした。この標準液の過マンガン酸カリウム還元性物質量 (mg/L) は約 400 mg/L であった。0.002 mol/L 過マンガン酸カリウム液は、0.1 mol/L 過マンガン酸カリウム(和光純薬工業, 容量分析用)を50倍希釈して用いた。力価は 0.005 mol/L シュウ酸ナトリウム液(和光純薬工業, 容量分析用)にて標定した。0.01 mol/L チオ硫酸ナトリウム液は、0.1 mol/L チオ

硫酸ナトリウム液（和光純薬工業，容量分析用）を10倍希釈して用いた。力価は，よう素酸カリウム標準試薬（ナカライテスク）にて標定した。希硫酸は，硫酸（和光純薬工業，特級）の5.7 mLを精製水に加え，100 mLとした。デンプン試液は，デンプン（溶性，小宗化学薬品）1 gに精製水を加えて加熱溶解し，冷後精製水を加え200 mLとした。よう化カリウムは，和光純薬工業製（特級）を用いた。

実験機器：直火による加熱には，電気式ホットプレート（アズワン製デジタルホットプレートHP-1L）およびガスバーナー（テクルバーナー）・セラミックプレート（180 mm × 180 mm × 厚さ4 mm）を用いた。沸騰水浴による加熱には，三相式ガスコンロと金属製水浴（外径520 mm，底径440 mm，深さ150 mm）を用いた。水浴の底には金網台，容器（三角フラスコ）の押さえにはフラスコダイバーリングを用いた。容器は共通擦合せ共栓付三角フラスコ（容量200 mL，パイレックス・AGCテクノグラス製）を用いた。

2.2 試験方法

2.2.1 過マンガン酸カリウム還元性物質質量試験

過マンガン酸カリウム還元性物質質量試験については，直火加熱による場合は第15改正日本薬局方プラスチック製医薬品容器試験法¹⁾（図1）に，沸騰水浴中加熱による場合は日本工業規格 JIS K-0102 の工場排水試験法「100℃における過マンガン酸カリウムによる酸素消費量⁴⁾」に示される方法に準拠した。

- 試験液10 mLを共栓三角フラスコにとる
 - ← 20 mL 0.002 mol/L 過マンガン酸カリウム液
 - ← 1 mL 希硫酸
- 3分間煮沸
- 冷後
 - ← 0.1 g よう化カリウム
- 密栓，振り混ぜ，10分間放置
 - ← 5滴 デンプン試液
- 0.01 mol/L チオ硫酸ナトリウム液で滴定 (a mL)
 - (滴定終点：青紫色の消失)
- 別に空試験液10 mLにつき同様に操作 (b mL)

図1 過マンガン酸カリウム還元性物質質量試験

計算：過マンガン酸カリウム還元性物質質量 (mL)

$$= (b-a) \times 0.01 \text{ mol/L チオ硫酸ナトリウム液の力価} \div 0.002 \text{ mol/L 過マンガン酸カリウム液の力価}$$

2.2.2 直火加熱による試験

電気式ホットプレートによる加熱は，温度の設定を200℃および250℃の2段階とした。なお，予備試

験において150℃では沸騰条件に至らなかった。試験液は，精製水を再蒸留した水（空試験液）およびモデル試験液を用いた。ガスバーナー・セラミックプレートによる加熱はバーナーのガス量を一定とした。電気式ホットプレートおよびセラミックプレート面上のガラス容器設置場所とその記号は図2に示すとおりに定めた。

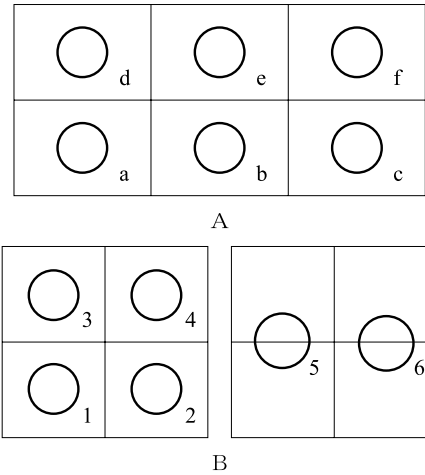


図2 加熱装置面上のガラス容器設置場所 (A:電気式ホットプレート B:セラミックプレート)

加熱装置の影響については，同一容器を使用し，ホットプレート面上の各容器設置場所（図2）で沸騰が開始するまでの時間（① 沸騰はじめ，② 沸騰，③ 激しく沸騰の3ポイント）を測定した。ただし，加熱温度は250℃とし，試験液は空試験液30 mL（沸石3粒添加）を用いた。容器の影響については，ホットプレート面上の設置場所をaに固定し，同型式の容器6個（No.1～No.6）を用いて，上記同様に沸騰が開始するまでの時間を測定した。

2.2.3 沸騰水浴中加熱による試験

加熱条件は容器を沸騰水浴中に30分間浸漬することとし，空試験液およびモデル試験液について繰返し試験 (n=6) を行い，変動係数 (CV) を求めた。また，一定の加熱時間 (0分～60分) ごとに，過マンガン酸カリウム還元性物質質量 (mL) を測定した (n=2)。

3 結果及び考察

3.1 直火加熱試験

3.1.1 電気式ホットプレートを用いた場合

加熱操作なし，加熱温度200℃および250℃の場合について，空試験液およびモデル試験液の測定結果を表1に示した。空試験液の値 (0.002 mol/L 過マンガン酸カリウム液20 mLに対する0.01 mol/L チオ硫酸ナトリウム液の滴定量) は，加熱温度，沸騰開始

までの時間に関わらず 19.38 mL ~ 19.46 mL とほぼ同じ値であり、変動係数 (CV) も 0.11 % ~ 0.18 % と精度よく測定できた。一方、モデル試験液の測定値は加熱温度 200 °C で 10.23 mL ~ 11.39 mL となり、250 °C の場合 (8.74 mL ~ 9.24 mL) に比べて 1.0 mL ~ 2.7 mL (約 10 % ~ 20 %) 高い測定値が得られた。この差は、沸騰開始までの時間が 250 °C の場合の 3 分に比べ、200 °C では 7 分とより長い加熱時間を要したことによるものと考えられた。また、変動係数 (CV) は、200 °C の場合は 8.7 % ~ 17 %, 250 °C の場合は 11 % ~ 12 % であり、いずれの加熱温度でも良好な結果は得られなかった。

表 1 空試験液およびモデル試験液の加熱温度と測定値及び沸騰開始時間

	加熱温度 (°C)	平均値±標準偏差 (mL)	CV (%)	沸騰開始時間 (平均)
BL	200	19.38±0.034	0.17	5'32"
	"	19.44±0.036	0.18	6'47"
	250	19.44±0.029	0.15	3'29"
	室温(20-22)	19.46±0.021	0.11	-
Std	200	10.23±1.77	17	5'51"
	"	11.39±0.99	8.7	7'18"
	250	8.74±1.07	12	3'20"
	"	9.24±1.03	11	3'23"

BL : 空試験液, Std : モデル試験液

容器による沸騰開始までの時間への影響について、同一容器を用いて空試験液及びモデル試験液の沸騰開始までの時間を測定した (表 2)。その結果、容器が異なると同一の設置場所であっても、沸騰開始までの時間に違いが生じる場合が観察された。このことから、著しい測定値の差が見られた場合には、使用容器間の均質性を確認することも重要であることが示唆された。

ホットプレート面の容器設置場所が沸騰開始までの時間に及ぼす影響については、表 3 に示すように、200 °C および 250 °C の条件においても、容器設置場所による測定時間の違いが観察された。また、加熱温度、沸騰開始までの時間と過マンガン酸カリウム還元性物質の間には 200 °C および 250 °C の場合、共に沸騰開始までの時間が長いほど過マンガン酸カリウム還元性物質は高い値となり、加熱温度では、250 °C に比べ 200 °C の場合に過マンガン酸カリウム還元性物質が高く測定された。このことから、過マンガン酸カリウム還元性物質測定には、加熱温度が関与する「沸騰開始までの時間」の影響が大きいものと推察された。

表 2 容器及び設置場所と沸騰開始時間の関係

試料-容器No	設置場所 (ホットプレート面No)	沸騰開始時間 (順位)	
		200 °C	250 °C
BL-1	a	6'50" (4)	3'30" (4)
BL-2	b	10'30" (6)	4'40" (6)
BL-3	c	7'20" (5)	3'45" (5)
BL-4	d	5'15" (2)	3'00" (2)
BL-5	e	4'10" (1)	2'40" (1)
BL-6	f	6'40" (3)	3'20" (3)
Std-1	a	6'50" (4)	3'30" (4)
Std-2	b	12'00" (6)	4'20" (6)
Std-3	c	7'25" (5)	3'40" (5)
Std-4	d	5'30" (2)	2'50" (2)
Std-5	e	4'20" (1)	2'30" (1)
Std-6	f	6'40" (3)	3'10" (3)
Std-1'	a	-	3'20" (5)
Std-2'	b	-	2'50" (2)
Std-3'	c	-	3'15" (4)
Std-4'	d	-	5'00" (6)
Std-5'	e	-	2'40" (1)
Std-6'	f	-	3'10" (3)

BL : 空試験液, Std : モデル試験液

()内の数字は沸騰開始までの時間の順位を示す

容器No : 1' は 1 と異なる容器を使用

表 3 加熱温度・沸騰開始時間と過マンガン酸カリウム還元性物質の関係

加熱温度 (°C)	200 °C		250 °C		
	容器No-場所No	沸騰開始時間	KMnO ₄ (mL)	沸騰開始時間	KMnO ₄ (mL)
Std.5-e	Std.5-e	4'20"	10.23	2'30"	7.37
	Std.4-d	5'30"	10.27	2'50"	7.69
	Std.6-f	6'40"	11.77	3'10"	8.86
	Std.1-a	6'50"	11.53	3'30"	8.94
	Std.3-c	7'25"	11.68	3'40"	9.29
	Std.2-b	12'00"	12.84	4'20"	10.30

Std : モデル試験液

3.1.2 ガスバーナ・セラミックプレートを用いた場合

ガスバーナ・セラミックプレートを用いた試験結果を表 4 に示した。空試験液の滴定量は平均で 19.46 mL、変動係数 (CV) は 0.15 % であった。沸騰開始までの時間は、2'40" (2分40秒) ~ 4'20" であり、容器設置場所により異なった。この結果は、ホットプレートを用いた加熱試験の結果と比較すると、加熱温度は 250 °C に相当していた。容器、その設置場所および沸騰開始までの時間の関係についてみると、空試験液とモデル試験液でほぼ同様の結果が得られた (表 4)。このことから、前述のホットプレートの場合と同様、

表4 ガスバーナー・セラミックプレートを用いた試験

場 所	BL		Std		
	煮沸開始時間	滴定量(mL)	煮沸開始時間	滴定量(mL)	BL'-Std(mL)
1	3'20"	19.42	3'30"	8.42	11.04
2	3'20"	19.50	2'58"	9.63	9.83
3	4'20"	19.47	4'30"	7.99	11.47
4	3'20"	19.45	2'58"	9.43	10.03
5	3'10"	19.43	2'40"	10.16	9.30
6	2'40"	19.46	2'30"	10.90	8.56
平均値± 標準偏差(CV%)	19.46 ± 0.0288 (0.15)		10.04 ± 1.08 (10.7) [10.29 ± 1.11 (11.0)]		

BL：空試験液，Std：モデル試験液

※ 場所ごとの容器は同一のものを使用

※ BL'はBLの平均値(19.46)を用いて計算，[]は0.002mol/L 過マンガン酸カリウム量に換算した数値

容器とその設置場所により沸騰開始までの時間が変動することが推察された。

3.2 加熱装置及び容器による沸騰開始までの時間の変動

同じ容器を用いてホットプレート上の容器設置場所(図2)ごとに沸騰開始までの時間を測定したところ、場所cにおける沸騰開始までの時間が最も長く測定され、設置場所により沸騰開始までの時間が異なることが明らかになった(図3)。

容器の沸騰時間に与える影響については、ホットプレート上の設置場所を同じ位置にすることにより加熱温度は一定であるとみなして試験を行った(図4)。容器No.2の沸騰開始までの時間が他の容器に比べて最も長くなり、容器により沸騰開始までの時間が異なる

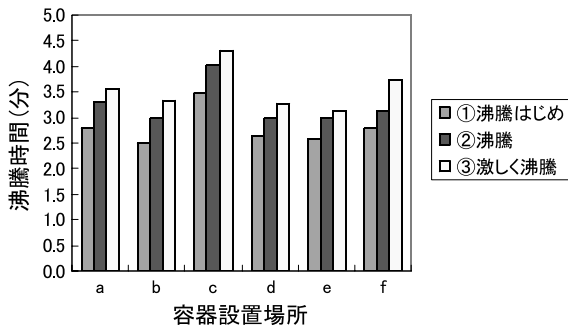


図3 加熱装置の容器設置場所による沸騰時間の違い

ることが明らかとなった。

加熱装置と容器の影響の大きさについて比較したところ、その沸騰時間(沸騰はじめ・沸騰・激しく沸騰)の最大値と最小値の差(3回の平均)は、加熱装置 1.12分、容器 1.90分となり、容器の方が大きな変動幅を示した(表5)。このことから容器の方に起因する測定値の変動が大きいものと推察された。

3.3 沸騰水浴中加熱による過マンガン酸カリウム還元性物質量の測定

空試験液のチオ硫酸ナトリウム液による滴定について、測定値(平均±標準偏差)は19.28±0.016mLであり、変動係数(CV)は0.085%と精度良く測定された(表6)。また、モデル試験液の同滴定については、測定値の幅は13.41mL~13.48mLであり、

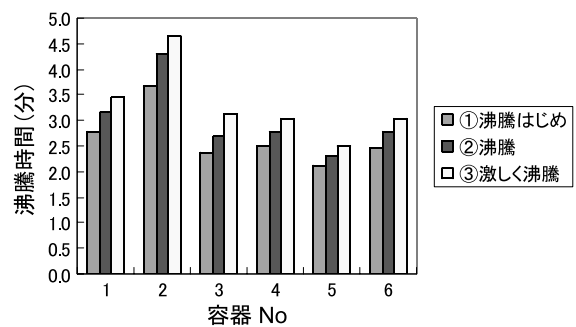


図4 容器による沸騰時間の違い

表5 加熱装置・容器の沸騰時間(最大、最小)の差(分)

	加熱装置				容器			
	①沸騰はじめ	②沸騰	③激しく沸騰	平均	①沸騰はじめ	②沸騰	③激しく沸騰	平均
1回目	1.08	0.75	0.75	0.86	1.42	2.25	2.41	2.03
2回目	1.00	1.08	1.33	1.14	1.50	1.75	1.75	1.67
3回目	1.00	1.50	1.58	1.36	1.75	2.00	2.25	2.00
平均				1.12				1.90

※ 各回数の数値①②③は平均値(n=6)を示す

直火加熱法の結果 (8.7 mL ~ 11.4 mL) と比較すると、15 % ~ 35 %高い値であった (表1, 表6)。しかし、モデル試験液の測定値 (平均±標準偏差) は 13.45 ± 0.027 mL, 変動係数 (CV) は 0.20 % となり、直火加熱法の変動係数 10 % に比べ格段に高い分析精度が得られた。沸騰加熱時間の調整により直火加熱法による測定値とほぼ同じ値を得る条件に調整できれば、測定精度を高める上で有効な方法と考えられた。

表6 沸騰水中30分加熱したときのBL, Stdの結果

	0.01 mol/L チオ硫酸ナトリウム液		平均値±標準偏差 (CV%)
	滴定量 (mL)	BL-Std (mL)	
BL-1	19.30	BL値: 19.28	19.28 ± 0.016 (0.085%)
BL-2	19.29		
BL-3	19.27		
BL-4	19.26		
BL-5	19.27		
Std-1	5.83	13.45	13.45 ± 0.027 (0.20%) [13.58 ± 0.027 (0.20%)]
Std-2	5.87	13.41	
Std-3	5.81	13.47	
Std-4	5.84	13.44	
Std-5	5.80	13.48	

BL: 空試験液, Std: モデル試験液

※ [] は 0.002 mol/L 過マンガン酸カリウム量に換算した数値

モデル試験液を用いた検討結果として得られた加熱時間と過マンガン酸カリウム還元性物質量の関係について、図5に示した。なお、この試験の加熱時間 0, 5, 10, 15, 20, 30 および 60 分における過マンガン酸カリウム還元性物質量は、それぞれ 0.03, 1.43, 10.91, 12.85, 13.31, 13.58 および 13.38 mL であった。過マンガン酸カリウム還元性物質量は加熱時間とともにS字型に増加し、15分を経過したころから傾きは緩くなり、30分以後にはほぼ一定値を示した。この結果は、2回の試験から再現性が認められた。モデル試験液の加熱時間とその時点の測定値変動係数の関係について検討した結果、加熱時間 0, 5, 10, 15, 20, および 30 分における測定値 (n=5) の変動係数 (CV) は、それぞれ 77.40, 11.00, 1.90, 0.31, 0.20 および 0.20 % となった。加熱時間の増加に伴い分析精度は向上し、15分以上の場合に格段に良好な分析精度が得られた。また、この測定条件において、空試験液 (有機物質を含まない) の過マンガン酸カリウム還元性物質量は、0, 5, 10, 15, 20, 30 および 60 分にお

いて、それぞれ 0.00, 0.05, 0.10, 0.16, 0.16, 0.47 および 1.78 mL と測定され、加熱時間とともに僅かではあるが増加を示した。このことは、水質試験法⁷⁾に示されているように、加熱により自己分解して生じた二酸化マンガンが過マンガン酸カリウムを消費したものと推察された。

本方法の加熱時間 10 分の滴定量 (10.9 mL ~ 11.0 mL) は、直火加熱法の結果 (200 °C で 10.2 mL ~ 11.4 mL) に相当していた。一般的に、滴定量即ち還元性物質量は有機物質の種類により異なることがある²⁾とされており、一律的な加熱時間の設定はできないが今回の検討結果は加熱時間設定の一応の目安になるものと思われる。

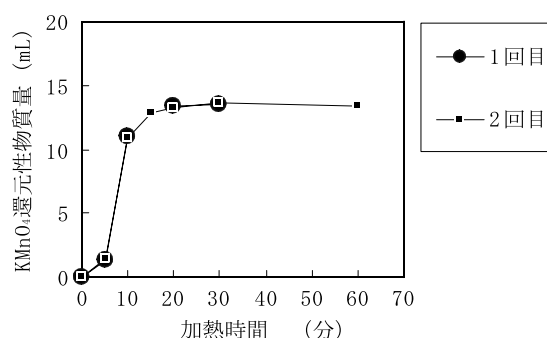


図5 加熱時間と過マンガン酸カリウム還元性物質量の関係

4 まとめ

プラスチック製医薬品容器の一試験項目である過マンガン酸カリウム還元性物質について、加熱条件が分析精度に与える影響を検討した。加熱装置として電気式ホットプレートおよびガスバーナー・セラミックプレートを用いた場合、試験方法に示されている直火3分間の煮沸加熱によるときの繰返し分析精度は、変動係数 (CV) で 8.7 % ~ 17 % (n=4) の範囲にあった。また、電気式ホットプレートを用いて 200 °C および 250 °C における加熱温度の影響を検討したところ、加熱温度 200 °C における過マンガン酸カリウム還元性物質量 (10.23 mL ~ 11.39 mL) は、250 °C の場合 (8.74 mL ~ 9.24 mL) より高値 (約 1.0 mL ~ 2.7 mL) を示した。この結果は、沸騰開始までの時間が 200 °C の場合に約 7 分であったのに対し、250 °C では約 3 分であったこと、即ち沸騰開始までの時間の差によるものと推察された。

加熱条件に関連して分析精度に影響を与えるものとして加熱装置および容器が考えられたため、加熱装置である電気式ホットプレート面上の容器設置場所および複数の同一メーカー同一型式のガラス容器につい

て沸騰時間を測定した結果から、容器設置場所および個々の容器によっても沸騰開始までの時間に差のあることが示され、容器設置場所および使用容器が分析精度に影響することが明らかとなった。

そこで、沸騰開始までの時間の差、加熱装置や容器の違いに影響されないと推察された JIS 工場排水試験法等で用いられている沸騰水浴中加熱による方法と電気式ホットプレートまたはガスバーナー・セラミックプレートを用いた直火3分間の煮沸加熱による方法を比較した結果、沸騰水浴中の加熱時間10分の結果(10.9 mL ~ 11.0 mL)は、加熱温度 200 °Cにおける直火3分間の煮沸加熱による方法の結果(10.2 mL ~ 11.4 mL)に相当し、また、沸騰水浴中の加熱時間が10分以上では測定値の変動係数(CV)が数%以下となった。加熱時間が15分を越えると過マンガン酸カリウム還元性物質量はほぼ一定の値になり、そのときの変動係数(CV)は1%以下と直火3分間の煮沸加熱による方法の十分の一以下になった。以上の結果から、沸騰水中加熱による方法は、プラスチック製医薬品容器試験の過マンガン酸カリウム還元性物質測定

において、高い分析精度が得られる加熱方法の一つであると考えられる。

文 献

- 1) 第十五改正日本薬局方解説書, B-614-B-639, 廣川書店, 2006
- 2) 上水試験方法解説編, 217-221, 日本水道協会, 2001
- 3) 環境庁環境法令研究会編集, 水質汚濁に係る環境基準について, 環境六法, 550-561, 中央法規, 1994
- 4) 工場排水試験法 JIS K 0102:2008, 39-41, 日本規格協会, 2008
- 5) 萩原耕一, 水のOD, BOD, OC, 公害分析指針4水・土壌編1-C, 55-67, 共立出版, 1972
- 6) 工業用水試験方法 JIS K 0101:1998, 58, 日本規格協会, 1998
- 7) 水質試験法 [改訂版], 163-174, 日本工業用水協会, 1984

Study of the Potassium Permanganate-Reducing Substances of Assay for Medical Plastic Containers. - Effect of the Heating Conditions on Assay Correctness with Organic Standard Solution. -

Isao YOSHIDA, Masakatsu KAJIKAWA, Arayo HAGA, Yoshihiro DEYASHIKI

*Gifu Prefectural Research Institute for Health and Environmental Sciences:
1-1, Naka-Fudogaoka, Kakamigahara, Gifu 504-0838, Japan*